

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VÉRY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平 7 - 3 3 0 6 0 9

(43) 公開日 平成 7 年 (1995) 12 月 19 日

(51) Int. Cl. °

A61K 31/565

9/70

識別記号

AEE

351

364

366

369

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数 12 O L (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平 7 - 6 9 4 9 3
(22) 出願日 平成 7 年 (1995) 3 月 28 日
(31) 優先権主張番号 9 4 0 3 5 9 9
(32) 優先日 1994 年 3 月 28 日
(33) 優先権主張国 フランス (F R)

(71) 出願人 5 9 5 0 4 4 7 3 1
ラボラトワール ディジエンヌ エ ディ
エテディック
フランス、7 5 0 0 8 バリ、アヴニ
オシュ、3 8
(72) 発明者 クロード ミクレール
フランス、2 1 0 0 0 ディジョン、アヴ
ニユ デュ ドラボウ、1 1 7
(74) 代理人 弁理士 小川 信一 (外 2 名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 エストロゲンおよび/またはプロゲステゲンを投与するのに用いるスチレン-イソプレネースチレン共重合体ベースの経皮マトリックスシステム

(57) 【要約】 (修正有)

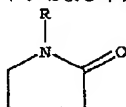
【目的】 ホルモンを経皮投与するのに用いる新しい経皮マトリックスシステムおよびその製造方法。

【構成】 (a) ポリ (スチレン-イソプレネースチレン) トリブロック共重合体 20 ~ 42 重量部、

(b) 粘着付与樹脂 35 ~ 55 重量部、

(c) オレイルアルコール、ベグリコール 5-オレエート、プロピレングリコールラウレートおよびセチルアルコールのポリプロポキシエーテルからなる群から選択される可塑剤 5 ~ 25 重量部

(d) クロタミトンおよび下記式 (I) :



(I)

(f) エストロゲン成分類、プロゲステゲン成分類およびその混合物からなる群から選択されるホルモン 0.1 ~ 5 重量部、を含有しているマトリックス。

〔式中、R は (C₁ ~ C₁₁) アルキルなどを表す〕 で表される N-置換 2-ピロリドン類からなる群から選択される少なくとも一つの化合物 5 ~ 15 重量部、

(e) 安定剤 0.01 ~ 1 重量部、ならびに

【特許請求の範囲】

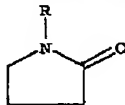
【請求項1】 経皮経路によってホルモンを投与するのに用い、支持体および粘着性マトリックスからなる粘着性経皮マトリックスシステムであって；下記の成分

(a) ポリ（スチレン-イソブレン-スチレン）トリブロック共重合体20〜42重量部、

(b) 粘着付与樹脂35〜55重量部、

(c) オレイルアルコール、ベグリコール5-オレエート、プロピレングリコールラウレートおよびセチルアルコールのポリプロポキシエーテルからなる群から選択される可塑剤5〜25重量部

(d) クロタミトンおよび下記式(I)：



(I)

【式中、Rは(C₁〜C₁₈)アルキル、シクロヘキシルまたは2-ヒドロキシエチルの基を表す】で表されるN-置換2-ピロリドン類からなる群から選択される少なくとも一つの化合物5〜15重量部、

(e) 安定剤0.01〜1重量部、ならびに

(f) エストロゲン成分、プロゲステゲン成分およびその混合物からなる群から選択されるホルモン0.1〜5重量部、を含有するマトリックスを有するマトリックスシステム。

【請求項2】 可塑剤がオレイルアルコールである請求項1記載のシステム。

【請求項3】 可塑剤がベグリコール5-オレエートである請求項1記載のシステム。

【請求項4】 可塑剤がプロピレングリコールラウレートである請求項1記載のシステム。

【請求項5】 可塑剤がセチルアルコールのポリプロポキシエーテルであり、かつ該エーテルが特にセチルアルコール1mol当りプロピレノキシド10molを含有していてもよい請求項1記載のシステム。

【請求項6】 皮膚浸透を促進する化合物が、クロタミトンおよび式Iで表され式中の基Rが(C₁〜C₁₈)アルキル、シクロヘキシルまたは2-ヒドロキシエチルの基であるN-置換2-ピロリドン化合物類からなる群から選択される請求項1記載のシステム。

【請求項7】 ポリ（スチレン-イソブレン-スチレン）トリブロック共重合体が、その重量に対して14〜50重量%好ましくは17〜47重量%のスチレンを含有している請求項1記載のシステム。

【請求項8】 エストロゲンが17-β-エストラジオールである請求項1記載のシステム。

【請求項9】 プロゲステゲンがノルエチステロンアセテートである請求項1記載のシステム。

【請求項10】 そのマトリックスが合計100重量部

当り下記成分、

(a) ポリ（スチレン-イソブレン-スチレン）トリブロック共重合体37.3重量部、

(b) 粘着付与樹脂38重量部、

(c) プロピレングリコールラウレート15重量部、

(d) N-オクチル-2-ピロリドン7重量部、

(e) 安定剤0.2重量部、

(f) 17-β-エストラジオール0.5重量部、および

(g) ノルエチステロンアセテート2重量部、

を含有する請求項1記載のシステム。

【請求項11】 下記ステップ：すなわち

(α) SISポリマー、安定剤および粘着付与樹脂を110℃より高い温度で混合し、得られた混合物を均質化し；

(β) このようにして得られた均一な混合物に、80〜110℃の温度で、単一もしくは複数の促進剤および単一の可塑剤を混合し、得られた混合物を均質化し；

(γ) このようにして得られた均一な混合物に、エストロゲン成分、プロゲステゲン成分およびその混合物からなる群から選択されるホルモンを混合し、得られた混合物を均質化し；

(δ) このようにして得られた均一な混合物を、非粘着性の一時的支持体にコートして前記支持体上に50〜300g/m²のコーティングを作製し；次いで(ε)前記コーティングを最終的支持体に移す；

ステップからなる、請求項1〜10のいずれか一つに記載の経皮マトリックスシステムを製造する方法。

【請求項12】 下記ステップ：すなわち

(α) SISポリマー、安定剤および粘着付与樹脂を、前記SISポリマーの溶媒中、その溶媒の沸点温度より低い温度下で混合し、得られた混合物を均質化し；

(β) このようにして得られた混合物に、促進剤および可塑剤を混合し、得られた混合物を均質化し；

(γ) このようにして得られた均一な混合物に、エストロゲン成分、プロゲステゲン成分およびその混合物からなる群から選択されるホルモンを混合し、得られた混合物を均質化し；

(δ) このようにして得られた均一な混合物を、室温で、非粘着性の一時的支持体にコートして前記支持体上に50〜300g/m²のコーティングを作製し；次いで

(ε) 前記コーティングを前記溶媒の沸点温度より高い温度に加熱することによって溶媒を蒸発させ次いで前記コーティングを最終的支持体に移す；ステップからなる、請求項1〜10のいずれか一つに記載の経皮マトリックスシステムを製造する方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明の目的は、エストロゲン成分および/またはプロゲステゲン成分を広げて放出する

のに用いる新しい用具すなわち経皮マトリックスシステムであり、その用具はポリ(スチレン-イソブレン-スチレン)タイプのA-B-A単位を有するトリブロック共重合体(SISと略記する)からなる粘性マトリックスを具備する支持体で構成されており、そして前記エストロゲン成分および/または前記プロゲステロン成分は可塑剤/促進剤のペアとともに溶解されている。また本発明は前記マトリックスシステムの製造方法にも関する。

【0002】

【従来の技術と課題】エストロゲン成分および/またはプロゲステロン成分を放出するのに用いる多数の経皮システムがすでに提案されていることは知られている。これらのシステムとしては現在、活性成分が、微孔性膜を通過して皮膚へ向かう輸送ベクトルとして働く溶媒に溶解されているいわゆる“貯蔵部(reservoir)”システムがある。(i)17- β -エストラジオールおよび(ii)17- β -エストラジオールをノルエチステロンアセテートと組合わせた用具であって、CIBA-GEIGY社がそれぞれを商品名 ESTRADERM (登録商標) TTS および ESTRAGEST (登録商標) TTS で市販している用具がその例である。

【0003】また活性成分が、EVAポリマー、アクリルポリマー、ポリ(スチレン-イソブレン-スチレン)共重合体などのようなポリマーに基づいた粘性マトリックス中に溶解または分散されているいわゆるマトリックスシステムがある。治療するのに有効な最終製品を得るには、これらのすべてのシステムが、治療の必要条件に適した血清レベルを得るのに十分な速度で延長した期間にわたって活性成分の投与レベルを維持することが不可欠である。また患者に充分に受け入れてもらうためには、そのマトリックスは比較的大きさが小さくかつ最適の粘性性と凝集性を有し、その結果使用中マトリックスの塊が変形することによって衣服を損傷することなく実用的でなければならない。

【0004】しかし、エストロゲン成分とプロゲステロン成分が、(i)経皮システムに用いられるポリマーにほとんど溶解せずかつ(ii)皮膚バリアを通過することが困難な製品であることは当該技術分野の当業者にとって公知のことである。それ故、所望の治療効果を得るためにこれらの活性成分の放出される量は、経皮用具中に存在する初期の量と比べて一般に低いので収率は低くなる。このため実際に消費される量よりはるかに多量のホルモンを使用することが必要である。

【0005】この場合、1種もしくは数種のホルモンの経皮投与の有効な速度と、このシステムの適切な物理学的もしくは人間工学的特性とが妥結に至ることは困難である。SISトリブロック共重合体に基づいた多数の配合は、ヨーロッパ特許願公開第A-0439180号、同第A-0285181号または同第A-048337

0号によって公知であるが、これらの刊行物のどれも本発明の特定の配合を示しておらず示唆もしていない。

【0006】エストロゲン成分および/またはプロゲステロン成分の経皮経路による投与の技術分野では、上記の欠点なしでその上優れた収率で望ましい妥結に到達できるSISトリブロック共重合体をマトリックスが含有しているマトリックスシステムを使用する新しい技術的解決法を得ることが望ましい。

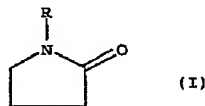
【0007】

10 【課題を解決するための手段】本発明の第一の態様によって、マトリックスがエストロゲン成分および/またはプロゲステロン成分を投与するためSIS材料からなる経皮マトリックスシステムを提供することが提案される。本発明の第二の態様によって、上記のシステムの製造方法を提供することが提案される。

【0008】上記目的は、本発明のマトリックスシステム中のマトリックスによる新しい技術的解決法によって達成され、そのマトリックスはエストロゲン成分および/またはプロゲステロン成分を含有し、SIS材料および可塑剤/促進剤のペアで実質的に構成されている。本発明によれば、第一に、新しい工業製品として、ホルモンを経皮投与するのに用い、支持体と粘性マトリックスからなる経皮マトリックスシステムが提供され、このシステムは前記マトリックスが下記成分すなわち

(a)ポリ(スチレン-イソブレン-スチレン)トリブロック共重合体20~42重量部、(b)粘着付与樹脂35~55重量部、(c)オレイルアルコール、ベリコール5-オレエート、プロピレングリコールラウレートおよびセチルアルコールのポリプロポキシエーテルからなる群から選択される可塑剤5~25重量部(d)クロタミトンおよび下記式(I):

【0009】



【式中、Rは(C₁~C₁₁)アルキル、シクロヘキシルまたは2-ヒドロキシエチルの基を表す]で表されるN-置換2-ピリドン類からなる群から選択される少なくとも一つの化合物5~15重量部、(e)安定剤0.01~1重量部、ならびに(f)エストロゲン成分、プロゲステロン成分およびその混合物からなる群から選択されるホルモン0.1~5重量部、からなることを特徴とするものである。

【0010】第二に、前記経皮マトリックスシステムの製造方法が提供され、その製造方法は、下記のステップすなわち

(a)SISポリマー、安定剤および粘着付与樹脂を110℃より高い温度で混合し、得られた混合物を均質化

し；

(β) このようにして得られた均一な混合物に、80～110℃の温度で、単一もしくは複数の促進剤および単一の可塑剤を混合し、得られた混合物を均質化し；

(γ) このようにして得られた均一な混合物に、エストロゲン成分類、プロゲステゲン成分類およびその混合物からなる群から選択されるホルモンを混合し、得られた混合物を均質化し；

(δ) このようにして得られた均一な混合物を、80～130℃の温度で、非粘着性の一時的支持体にコートして前記支持体上に50～300g/m²のコーティングを作製し；次いで

(ε) 前記コーティングを最終の支持体に移す；ことかなるステップで構成されているか、または

(α) SISポリマー、安定剤および粘着付与樹脂を、前記SISポリマーの溶媒中、その溶媒の沸点温度より低い温度で混合し、得られた混合物を均質化し；

(β) このようにして得られた混合物に、単一もしくは複数の促進剤および単一の可塑剤を混合し、得られた混合物を均質化し；

(γ) このようにして得られた均一な混合物に、エストロゲン成分類、プロゲヒトゲン成分類およびその混合物からなる群から選択されるホルモンを混合し、得られた混合物を均質化し；

(δ) このようにして得られた均一な混合物を、室温で、非粘着性の一時的支持体上にコートして前記支持体上に50～300g/m²のコーティングを作製し；次いで

(ε) 前記コーティングを前記溶媒の沸点温度より高い温度に加熱することによって溶媒を蒸発させ次いで前記コーティングを最終の支持体に移す；ことからなるステップで構成されていることを特徴とするものである。

【0011】ポリ（スチレンーイソブレンースチレン）タイプのポリ（A-B-A）トリブロック共重合体とは、本願では、SIS材料の重量に対してスチレンの含量が14～50重量%であるSIS材料を意味する。そして17～47重量%のスチレンを含有するSISが好ましい。またこれらのSISの混合物も使用できる。本発明に適している粘着付与樹脂としては、接着剤の技術分野の当業者が一般に使用している例えばポリテルペン樹脂類もしくは改質テルペン樹脂類、水素化ロジン樹脂類もしくは重合ロジン樹脂類、ロジンエステル樹脂類などが挙げられる。

【0012】特に好ましいのは炭化水素樹脂類（hydrocarbonated resins）であり、例えばBIXON CHEMICAL社がESCOREZ（登録商標）-335という商品名で市販しているものがある。これらの樹脂は本発明の好ましいSISとともに用いて最適な粘着特性を得ることができる。本願において“活性の”成分もしくは“ホルモン”とは、経皮経路で用いることができるエストロゲン成分／プロゲ

ステゲン成分またはエストロゲン成分／プロゲステゲン成分の混合物を意味する。

【0013】本発明に適したエストロゲン成分類としては特に挙げられるのは、17-β-エストラジオールおよびエストラジオールの誘導体であり、この誘導体としてはとりわけエストラジオールのモノーおよびジエステル類、例えばエストラジオール17-アセテート、エストラジオール3, 17-ジアセテート、エストラジオール3-ベンゾエート、エストラジオール17-ウンデカノエート；エストラジオールの17位におけるアルキル誘導体、例えばエチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール3-イソプロピルエーテル、メチルエストラジオール、キネストロール、メストラノール；および適切な場合はその混合物である。

【0014】本発明に適しているプロゲステゲン成分類としては特に挙げられるのは、プロゲステロン、メドロゲステロンおよびそれらの誘導体（特に17-ヒドロキシプロゲステロンアセテート、メドロキシプロゲステロンアセテート）、ノルエチステロンおよびその誘導体特に17-ノルエチステロンアセテートである。本発明の場合、エストロゲン成分としては17-β-エストラジオールを用いおよびプロゲステゲン成分としてはノルエチステロンアセテート（NETA）を使用することが好ましい。本発明の変形実施態様として、本発明の経皮マトリックスシステムはエストロゲン成分とプロゲステゲン成分を同時に含有していてもよい。

【0015】本発明に用いられる安定剤としては当該技術分野の当業者が広く使用している酸化防止剤例えばCIBA-GEIGY社が商品名IRGANOX（登録商標）-565またはIRGANOX B215で市販している製品がある。促進剤すなわち製品（d）は、クロタミトン、N-アルキル-2-ピロリドン化合物類（そのアルキル基はC₁～C₁₄アルキル基である）、N-（2-ヒドロキシエチル）-2-ピロリドン、N-シクロヘキシル-2-ピロリドンおよびその混合物からなる群から選択される。

【0016】本発明に用いられるN-（C₁～C₁₄）-アルキル-2-ピロリドン類として好ましいのは、GAF CORPORATION社がそれぞれ登録商標NMP、登録商標NEP、SURFADONE（登録商標）LP100およびSURFADONE LP300の商品名で市販しているN-メチル-2-ピロリドン、N-エチル-2-ピロリドン、N-オクチル-2-ピロリドンおよびN-ドデシル-2-ピロリドン、ならびにその混合物である。

【0017】可塑剤がセチルアルコールのポリプロポキシエーテルの場合、好ましいのは特にセチルアルコール1mol当りのプロピレンオキシド10molを含有する化合物であり例えばCRODA FRANCE S.A.社がPROCETYL（登録商標）10の商品名で市販している製品がある。本発明のマトリックスを受ける支持体としては、密封式または密封式でないかにかかわらず経皮システムに一

般に用いられている支持体で、マトリックスの成分を浸透させない各種の厚みのものがある。好ましいのは、例えばポリエチレン、ポリプロピレンもしくはポリエステルフィルム、ポリエチレンおよび酢酸ビニルとエチレンの共重合体からなる複合体（もしくはコンポジット）または発泡体である。

【0018】実用上、支持体に接着されていないマトリックスの表面は、その用具を使用する前にはがしとることができる保護層もしくはフィルムで覆ってもよく、その用具自体を、例えばポリエチレン-アルミニウム複体のような密封保護材内に詰めてもよい。マトリックスを形成することができるこれら配合物の組成の特異性によって、本発明のマトリックスシステムしか以下に述べる多くの利点を提供できない。

【0019】(1) 可塑剤/促進剤のペア（すなわち (i) 可塑剤がオレイルアルコール、ベグリコール 5-オレエート、プロピレングリコールラウレートまたはセチルアルコールのポリプロポキシルエーテルであり、および (ii) 促進剤が式 I で表される N-置換 2-ピロリドン類およびクロタミトンから選択される少なくとも一つの化合物である）、ならびに (2) SIS 材料を含有する上記定義の組成物だけが、顕著な収率と所望の接着性と凝集性を達成できることが見出されたのである。

【0020】例えばエチレンと酢酸ビニル (EVA) の共重合体のような他のタイプの共重合体のベースをこの可塑剤/促進剤のペアとともに用いたマトリックスでは同じ結果を得ることができない。上記のこととは次のことに起因していることは疑いが無い。すなわち (i) 存在している単一もしくは複数のホルモンを“はじく”傾向がありかつホルモンに不溶性のポリ（スチレン-イソブレン-スチレン）トリブロック共重合体類の性質間の特別な相乗効果と、(ii) SIS の重合体連鎖を広げて一層広い運動を行わせる巨大分子の網目の剛性を低下させて単一もしくは複数のホルモンを循環し易くする特定の可塑剤の役割とに起因していることは疑いが無い。

【0021】しかしこれらの可塑剤（脂肪物質から誘導される）は、使用量が多すぎるとマトリックスの粘着特性および/または凝集特性を破壊することがある。したがってこれらの可塑剤は、マトリックスの粘着性もしくは凝集性を失うことなく、ホルモンの所望の投与速度と優れた収率を得るために、クロタミトンまたは式 I で表される N-置換 2-ピロリドン類のような異なる性質を有する 1 種もしくは数種の皮膚浸透促進剤とともに使用することが不可欠である。

【0022】また前記のクロタミトンと式 I で表される N-置換 2-ピロリドン類は、使用されるホルモン類のマトリックスへの溶解性を改善する。これらの特定の配合によって、凝集性と粘着性に優れた粘着性経皮システムが得られ、エストロゲン成分の 24 時間もしくは 48 時間における収率は 10~84% の範囲内にあり、プロ

ゲストゲン成分の 24 時間もしくは 48 時間における収率は 3.5~32% の範囲内にある。

【0023】より少ないエストロゲン成分および/またはプロゲステロン成分を使用してより多くの投与量を得ることができれば、用具のマトリックスを形成する配合物の開発と生産が簡単になる。このようにして、ホルモンの SIS 共重合体に対する溶解性およびマトリックスの他の成分との物理的不相溶性の危険の問題は減少させるか消失させることができる。このことは、ホルモンによる結晶化の問題および時間の経過とともに用具が不安定になる問題にも当てはまり、これらの現象は経皮システムのような治療を目的とする製品を承認して市場で売買するためには容認できない。

【0024】最後の無視できない利点は、高価なホルモンの使用量が少ないため、従来技術の公知の用具と比べて費用がかなり低下していることである。本発明の経皮マトリックスシステムは、当該技術分野の当業者が一般に使用している方法を用い、コートすること（溶媒相で）またはいわゆる“ホットメルト”法（すなわち溶媒を使用しない方法）によって製造される。

【0025】両方の場合ともに、工業生産を行うため、大きな表面積をコートしにくいで切断して、単位表面積当りに存在するホルモンの量にしたがって、その大きさを、所定の期間に投与すべき活性成分の選択された投与量に適合させた用具が得られる。本発明の粘着性経皮マトリックスシステムのいわゆる溶媒相法での製造方法は下記のステップで構成されている。すなわち

(1) 重合体の溶媒が入っているサモスタット付き反応器を溶媒の沸点温度（例えば酢酸エチルの場合は 60℃）より低い温度に加熱し、攪拌しながら、S 相 S 共重合体、安定剤次いで粘着付与樹脂を添加し、混合物を充分均質化し；

(2) 同じ温度での加熱と攪拌を続けながら、液状化合物全体すなわち単一もしくは複数の促進剤と単一の可塑剤を混合し、得られた混合物を均質化し；

(3) 同じ温度での加熱と攪拌を続けながら、単一もしくは複数の活性成分を、粉末の形態で直接に、またはエストロゲン成分および/またはプロゲステロン成分の溶媒例えばテトラヒドロフランによる溶液で、ステップ

(2) で得た混合物に混合し、完全に均質化し；

(4) ステップ (3) で得た均一混合物を、非粘着性の一時的支持体、例えばシリコンポリエステルフィルムに塗布して、50~300 g/m² の付着層を得；

(5) このようにして得た付着層を、溶媒の沸点にしたがって、40~110℃の温度、好ましくは 60~80℃の温度で加熱して溶媒を蒸発させ；次いで

(6) 得られた乾燥マトリックスを選択された最終の支持体に移す；

ステップで構成されている。

【0026】“ホットメルト”法は下記のステップで構

成されている。すなわち

(1a) 110℃を超える温度好ましくは130℃の温度のミキサー内で、SIS重合体/安定剤に、粘着付与樹脂を、その10%の部分、30%の部分および60%の部分で攪拌しながら順次混合して各部分を添加し終わる都度、完全に均一な溶液を得て;

(2a) ステップ(1a)で得た混合物に、配合物の液状製品の大部分を占める単一の可塑剤と単一もしくは複数の促進剤とを、製品の熱安定性で決まる一般にステップ(1a)より低い温度で攪拌を続けながら添加し、得られる混合物が完全に均質になるまで攪拌を続け;

(3a) 単一もしくは複数の活性成分を、約100℃の温度でステップ(2a)で得た均一な混合物と混合し、攪拌を続けて完全に均一な混合物を得;

(4a) このようにして得た均一な混合物を、80~130℃の温度で、非粘着性の一時的支持体の特にシリコンポリエステルフィルムに塗布して、50~300g/m²の付着層を得; 次いで

(5a) ステップ(4a)で得たマトリックスを選択された最終的支持体に移す;

ステップで構成されている。

【0027】本発明の経皮システムは、更年期障害とその他の結果起こりうる心臓血管の障害、骨粗しょう症の治療、および経皮ルートを用いてエストロゲン類および/またはプロゲステロン類を投与する必要があるあらゆる治療法に特に有用である。本発明の最良の態様は、そのマトリックスが合計100重量部当り下記の成分を含有する経皮マトリックスシステムを使用することで構成されている。すなわちマトリックスは、(a) ポリ(ステレン-イソブレン-スチレン)トリブロック共重合体37.3重量部、(b) 粘着付与樹脂38重量部、(c) プロピレングリコールラウレート15重量部、(d) N-オクチル-2-ピロリドン7重量部、(e) 安定剤0.2重量部、(f) 17-β-エストラジオール0.5重量部、および(g) ノルエチステロンアセテート2重量部、を含有している。

【0028】本発明の他の利点と特徴は、実施例と比較検定の下記説明を読めば充分に理解されるであろう。これらの実施例と検定は、例示を目的とするもので本発明を限定するものではない。以下の説明では以下の略号を使用する。

NETA: ノルエチステロンアセテート

SIS: ポリ(ステレン-イソブレン-スチレン)トリブロック共重合体

EVA: エチレン/酢酸ビニル共重合体

【0029】

【実施例】

実施例1

13.9gのVECTOR 4211D(登録商標)(EXXON CHEMICAL社が市販しているSIS共重合体)、23gの ECR 358 50

(登録商標)(EXXON CHEMICAL社が市販している粘着付与樹脂)、9gの PROCETYL 10(登録商標)(CRODA FRANCE SA社が市販しているにセチルアルコールのポリプロボキシシルーテル)、3gの SURFADONELP100(登録商標)(GAF CORPORATION社が市販しているN-オクチル-2-ピロリドン)、0.1gの IRGANOX 565(登録商標)(CIBA-GEIGY社が市販している酸化防止剤)、および19.65gの酢酸エチルを250mlのビーカーに入れる。この混合物を、これらの化合物が完全に溶解するまで60℃に加熱しながら攪拌する。5gのテトラヒドロフランに予め溶解したNETA 1gの溶液を次に添加する。このようにして得られた混合物を約30分間攪拌して完全に均質化する。放冷し脱ガスを行って泡を完全に消失させる。得られた塊を室温(15~20℃)でシリコンポリエステルフィルムに塗布して(110±10)g/m²の付着層を得る。このようにして得られたコーティングを少なくとも30分間50℃で加熱し次に非シリコンのポリエチレン支持体に移す。次に適切な大きさに切断し、袋に詰める。

20 【0030】NETAの初期量が231μg/cm²であるシステムが得られる。

実施例2

手順は実施例1と同じであるが、13.4gの VECTOR 4211D(登録商標)、0.1gの IRGANOX 565、26.5gの ECR 385、5gのオレイルアルコール、4.5gのクロタミトン[N-エチル-N-(2-メチルフェニル)-2-ブテンアミド、BOEHRINGER INGELHEIM社市販]、20gの酢酸エチル、および2.5gのテトラヒドロフランに予め溶解した0.5gの17-β-エストラジオールを用いる。コーティングを行って(100±10)g/m²の付着層を得る。

30 【0031】17-β-エストラジオールの初期量が94.5μg/cm²のシステムが得られる。

実施例3

手順は実施例1と同一であるが、13.9gのVECTOR 4211D、0.1gの IRGANOX 565、27.5gの ECR 385、5gのオレイルアルコール、3gの SURFADONE LP300、20.8gの酢酸エチル、および2.5gのテトラヒドロフランに溶解した0.5gの17-β-エストラジオールを使用する。コーティングを実施して(100±10)g/m²の付着層を得る。

40 【0032】17-β-エストラジオールの初期量が91μg/cm²のシステムが得られる。

実施例4

手順は実施例1と同一であるが、7.25gのVECTOR 4211D、0.07gのIRGANOX 565、11gの ECR 385、3.75gのLABRAFIL 1944 Cs(登録商標)(GATTEFOSSE社が市販しているペグリコール5-オレート)、2.5gのクロタミトン、10gの酢酸エチル、および2.5gのテトラヒドロフランに溶解した0.5gの17-β-エストラジ

オールを使用する。コーティングを実施して $(9.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層を得る。

【0033】17-β-エストラジオールの初期量が $181.7 \mu\text{g/cm}^2$ であるシステムが得られる。

実施例5

手順は実施例4に類似しているが、12.9gのVECTOR 4211D、0.1gのIRGANOX565、2.6gのECR 385、8gのLABRAFIL 1944 Cs、2.5gのSURFADONE LP 300、19.4gの酢酸エチル、および2.5gのテトラヒドロフランに溶解した0.5gの17-β-エストラジオールを使用する。コーティングを実施して $(10.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層を得る。

【0034】17-β-エストラジオールの初期量が $7.1 \mu\text{g/cm}^2$ のシステムが得られる。

実施例6

手順は実施例2に類似しているが、13.16gのVECTOR 4211D、0.1gのIRGANOX 565、26.5gのECR 385、5.08gのオレイルアルコール、4.53gのクロタミトン、19.8gの酢酸エチル、および3.75gのテトラヒドロフランに溶解した0.75gの17-β-エストラジオールを用いる。コーティングを実施して $(10.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層を得る。

【0035】17-β-エストラジオールの初期量が $15.9 \mu\text{g/cm}^2$ であるシステムが得られる。

実施例7

手順は実施例3に類似しているが、3.75gのテトラヒドロフランに溶解した0.75gの17-β-エストラジオール、13.64gのVECTOR 4211D、0.1gのIRGANOX 565、27.51gのECR 385、5gのオレイルアルコール、3gのSURFADONE LP300 および20.5gの酢酸エチルを使用する。コーティングを実施して $(10.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層を得る。

【0036】17-β-エストラジオールの初期量が $162.3 \mu\text{g/cm}^2$ であるシステムが得られる。

実施例8

手順は実施例1に類似しているが、13.9gのVECTOR 4211D、0.1gのIRGANOX565、2.4gのECR 385、3.5gのSURFADONE LP300、PROCETYL 10の代わりに7.5gのLAUROGLYCOL（登録商標）（GATTEFOSSE 社が市販しているラウリル酸のプロピレングリコールによるモノエステルおよびジエステルの混合物）、19.9gの酢酸エチル、5gのテトラヒドロフランに溶解した0.25gの17-β-エストラジオールと0.75gのNETAを使用する。コーティングを行って $(10.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層が得られる。

【0037】17-β-エストラジオールの初期量が $48.6 \mu\text{g/cm}^2$ でNETAの初期量が $145.3 \mu\text{g/cm}^2$ のシステムが得られる。

実施例9

手順は実施例8と同一であるが、15.9gのVECTOR 421

1D、0.1gのIRGANOX565、2.1gのECR 385、7.5gのLAUROGLYCOL、4.5gのクロタミトン（SURFADONE LP300の代わりに使用）、21.15gの酢酸エチル、5gのテトラヒドロフランに溶解した0.25gの17-β-エストラジオールと0.75gのNETAを使用する。コーティングを実施して $(7.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層が得られる。

【0038】17-β-エストラジオールの初期量が $3.1 \mu\text{g/cm}^2$ でNETAの初期量が $99.4 \mu\text{g/cm}^2$ のシステムが得られる。

実施例10

手順は実施例1と同一であるが、14.9gのVECTOR 4211D、0.11gのIRGANOX 565、23.25gのECR 385、7gのPROCETYL 10、3.56gのSURFADONE LP100、20.7gの酢酸エチル、6.25gのテトラヒドロフランに溶解した0.25gの17-β-エストラジオールと1gのNETAを使用する。コーティングを行って $(10.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層が得られる。

【0039】17-β-エストラジオールの初期量が $1 \mu\text{g/cm}^2$ でNETAの初期量が $207.1 \mu\text{g/cm}^2$ のシステムが得られる。

実施例11

手順は実施例10と同一であるが、SURFADONE LP100の代わりに3.5gのSURFADONE LP300を用いる。コーティングを行って $(12.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層が得られる。

【0040】17-β-エストラジオールの初期量が $60.5 \mu\text{g/cm}^2$ でNETAの初期量が $242 \mu\text{g/cm}^2$ のシステムが得られる。

実施例12

手順は実施例10と同一であるが、14.65gのVECTOR 4211D、0.1gのIRGANOX 565、21.75gのECR 385、7gのPROCETYL 10、10.5gのクロタミトン、20.1gの酢酸エチル、6.25gのテトラヒドロフランに溶解した0.25gの17-β-エストラジオールと1gのNETAを使用する。コーティングを行って $(12.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層が得られる。

【0041】17-β-エストラジオールの初期量が $60.5 \mu\text{g/cm}^2$ でNETAの初期量が $235.4 \mu\text{g/cm}^2$ であるシステムが得られる。

実施例13

手順は実施例8と類似しているが、18.65gのVECTOR 4211D、0.1gのIRGANOX 565、1.9gのECR 385、3.5gのSURFADONE LP100、7.5gのLAUROGLYCOL、2.3gの酢酸エチル、5gのテトラヒドロフランに溶解した0.25gの17-β-エストラジオールと0.75gのNETAを使用する。コーティングを実施して $(10.0 \pm 1.0) \text{ g/m}^2$ の付着層が得られる。

【0042】17-β-エストラジオールの初期量が $47.3 \mu\text{g/cm}^2$ でNETAの初期量が $190 \mu\text{g/cm}^2$

であるシステムが得られる。比較を行うために下記の EVA ベースのマトリックスを製造した。

比較製品 C P 1

250 ml のビーカーに、29 g の LEVAPREN 450P (登録商標) (BAYER 社が市販している EVA)、15.5 g の P ROCETYL 10、3.5 g の SURFADONE LP100 および 67.7 g の酢酸エチルを入れる。これらを攪拌しながら 60℃ で 5 時間攪拌して EVA を完全に溶解する。

【0043】10 g のテトラヒドロフランに予め溶解した 2 g の NETA を次に添加する。このようにして得られた混合物を、約 30 分間加熱しながら攪拌して完全に均一化する。このようにして得られた混合物を放冷して脱気を行い泡を完全に除く。得られた塊を、室温下でシリコン紙上に $(120 \pm 10) \text{ g/m}^2$ の厚みに塗布する。このようにして作製したコーティングを少なくとも 30 分間 70℃ に加熱し次いで非シリコンポリエチレンの最終支持体に移す。次いで適当な大きさに切断して袋に詰める。

【0044】NETA の初期量が $488 \mu\text{g/cm}^2$ のシステムが得られる。

比較製品 C P 2

手順は C P 1 の場合と類似しているが、29 g の LEVAPREN 450P の代わりに、16.5 g のオレイルアルコール、3.5 g のクロタミトン、67.6 g の酢酸エチル、および 5 g のテトラヒドロフランに溶解した 1 g の 17-β-エストラジオールを用いる。コーティングを行って $(80 \pm 10) \text{ g/m}^2$ の付着層が得られる。

【0045】17-β-エストラジオールの初期量が $157 \mu\text{g/cm}^2$ であるシステムが得られる。

比較製品 C P 3

手順は C P 2 の場合と類似しているが、5 g のテトラヒドロフランに溶解した 1 g の 17-β-エストラジオール、29 g の LEVAPREN 450P、16.25 g のオレイルアルコール、67.6 g の酢酸エチルおよび 3.75 g の SURFADONE LP300 を用いる。コーティングを行い $(80 \pm 10) \text{ g/m}^2$ の付着層が得られる。

【0046】17-β-エストラジオールの初期量が $169.6 \mu\text{g/cm}^2$ のシステムが得られる。

比較製品 C P 4

ここで用いる EVA ベースの配合物は、前記刊行物のフランス特許 A 2612783 号に記載されているものと同じタイプのものである。

【0047】ビーカー中の 12.54 g の EUTANOL G (登録商標) (HENKEL 社) が市販している 2-オクチルデカノール) に 21.97 g の LEVAPREN 450P を加える。得られた混合物を 130℃ に加熱し攪拌し、6.03 g の ETOCEL 20 (登録商標) (DOWCHEMICAL 社が市販しているエチルセルロース) を添加し次に 6.46 g の EUTANOL G を添加する。攪拌を続けて均一で粒子のない混合物を得て、次に放冷する。得られた塊を 80℃ に加熱し、それ

に、70℃ で 12 g の無水エタノールに予め溶解した 17-β-エストラジオール 1.5 g の溶液を添加する。上記の塊と溶液を少なくとも 1 時間攪拌して完全に均一にする。このようにして得られた塊を 70℃ の温度でシリコン紙に塗布して厚みが $(150 \pm 10) \text{ g/m}^2$ の付着層を得る。80℃ で乾燥を行ってエタノールを蒸発させ、このようにして得られたマトリックスを最終のポリエチレン製支持体に移す。次いで適当な大きさに切断して袋に詰める。

【0048】17-β-エストラジオールの初期量が $463.6 \mu\text{g/cm}^2$ のシステムが得られる。

検 定

比較検定から得た特定の結果を図 1～6 に再編成した。上記実施例に記載した用具を用いて、各種の皮膚モデル上で 24 時間または 48 時間にわたって放出された単一もしくは複数のホルモンの量を生体外で測定して関連する収率を計算した。他のすでに知られているシステムと比較したところ、本発明の特許を請求している用具の利点が明らかになった。

【0049】この目的のために、生体外での浸透試験を、下記のプロトコルにしたがって雄の“ヌード”マウスの腹皮上で行った。予め打抜かれた 2.54 cm^2 の表面積を有し雄の“ヌード”マウスの腹皮の 3.14 cm^2 のディスク上に置いた経皮用具が放出するホルモンの量を、37℃ に温度を設定しかつ容積が 11.5 ml で受容相として生理食塩水/PEG400 (75/25) v/v 混合物が入っているレセプターコンパートメント (receptor compartment) を有するガラススタティックセル (glass static cell) を用いて測定する。

【0050】レセプター溶液の試料を、2、4、6、8、12、16、20 および 24 時間の時点に採取し、液体クロマトグラフィーで滴定した。皮膚試料の固有浸透性 (intrinsic permeability) に関する試験結果が変動する場合は、経皮用具の試料当りの各浸透試験を最少 5～50 個の皮膚試料について実施した。

【0051】これらの試験で得られた試験結果は各用具についての平均値で示す。24 時間で放出されたホルモンの量の平均値と、用具に含有されているホルモンの初期量の比率を用いて、本発明の経皮システムの 24 時間での収率を評価することができる。得られた結果を表 1 に示す。

【0052】また 24 時間で放出される量は従来技術に記載されている装置についても比較のために計算した。先に記載したのと同じプロトコルを用いて、雄の“ヌード”マウスの腹皮上での生体外皮膚浸透試験を、17-β-エストラジオールを含有する本発明の各種の用具およびフランス特許第 A-2612785 号に記載されているのと同じタイプの粘性マトリックスシステム (比較製品 C P 4) について行った。

【0053】24 時間に放出された量と計算収率を表 2

10

20

30

40

50

に示す。最後に、現在市販中でエストロゲンとプロゲステゲンの両者を含有している唯一の公知システム、すなわち CIBA-GEIGY 社が市販している製品 ESTRAGEST (登録商標) について比較測定を行った。この製品はプロゲステゲンを含有する、現在市場で入手できる唯一の製品であるが、プロゲステゲンは 17- β -エストラジオールと組み合わされている。先に述べたのと同じプロトコルにしたがって、雄の“ヌード”マウスの腹皮による生体外皮膚浸透試験を行った。やはり 24 時間で放出される量を測定し、次いで同じ原理を用いて収率を計算した。

【0054】製品 ESTRAGEST の場合、この用具は、合計 10mg の 17- β -エストラジオールと 30mg の NETA が入っている並べて連結された二つの貯蔵部 (reservoir) で構成されており、各貯蔵部には 5mg の 17- β -エストラジオールと 15mg の NETA の混合物が入っている。3.14cm² の皮膚試料の上に上記二つの貯蔵部のうち的一方だけを置いて、同じプロトコルにしたがって皮膚浸透測定を行った。

【0055】この貯蔵部に入っている各ホルモンの初期量は減少した。また前記ホルモンの単位表面積当りの初期量は $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で示す。一つの貯蔵部において、単位表面積当りの平均初期ホルモン値は、17- β -エストラジオールについては (1590 \pm 30) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であり、NETA については (4770 \pm 30) $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ であった。

【0056】また、(i) 24 時間で放出される 17- β -エストラジオールまたは NETA の平均値および (ii) 貯蔵部に入っている初期量の比率は、17- β -エストラジオールと NETA の 24 時間の収率を計算するのに利用できる。第一段階として、17- β -エストラジオールと NETA が入っている本発明の特許を請求するマトリックスシステムと、先に述べた公知の経皮システム ESTRAGEST との比較を行った。得られた結果を後記表 3 に示す。

【0057】第二段階として、他の皮膚モデルすなわちブタの耳の皮膚で生体外比較測定を行った。ブタの耳の皮膚は一般に、ヒトの皮膚による生体外浸透試験測定で得られるのに近い生体外試験結果を与える。これらの測定に使用される手順は、“ヌード”マウスの腹皮での生体外測定に用いる手順と同一であった。この場合、ブタの耳の皮膚の 3.14cm² の大きさのディスクを用いた。その受容相には生理食塩水/PEG400 (75/25) v/v の混合物を入れておいた。しかし、この場合試料は 48 時間にわたって採取した。

【0058】また得られた結果は、最低 3~5 個の皮膚試料で試験した各用具について得られた平均値である。

(i) 48 時間で放出されたホルモンの量の上記平均値および (ii) 用具に含有されているホルモンの初期量の比率を、その経皮システムの 48 時間での収率の計算に

用いた。

【0059】得られた結果を後記の表 4 と 5 に示す。表 1 に示した試験では、24 時間に放出された量は、同じ可塑剤/促進剤のペアを含有しているが異なる種類の重合体を含有している 2 種類のマトリックスシステムについて測定した。実施例 1~3 に対しては S I S を用い、実施例 C P 1~C P 3 に対しては E V A を用いた。

【0060】表 1 の分析結果は、NETA について実施例 1 の製品を C P 1 と比較した場合、同じ可塑剤/促進剤のペアすなわち PROCBTIL 10/SURFADONE LP100 のペアを用いて比べたところ S I S は E V A に比べて収率が 2.5 倍であることを示している。また放出された NETA の量も実施例 1 の製品の方が高かった。17- β -エストラジオールについて、実施例 2 の製品を、可塑剤/促進剤のカップルがオレイルアルコール/クロタミトンのペアである C P 2 と比較したところ類似の結果が得られた。この場合も、収率は S I S の方が 1.7 倍もの高い値であった。

【0061】同様に、実施例 3 の製品を、オレイルアルコール/SURFADONE LP300 のペアを用いた C P 3 と比較して試験結果を分析したところ、17- β -エストラジオールについて得られた収率は S I S (実施例 3) の場合 E V A (C P 3) の 4 倍もの高い値であった。この場合、17- β -エストラジオールの放出量は S I S (実施例 3) の方が 2.2 倍であった。したがって、S I S は、たとえ同じ可塑剤/促進剤のペアとともに用いても、E V A よりも良好な放出量を示す経皮マトリックスシステムを提供する。

【0062】それ故に表 1 に示す試験結果はすべて、本発明の用具の収率が本発明の S I S 材料と可塑剤/促進剤のペアの特定の組合わせによって優れており、かつ放出される量が同じかまたは高いことを示している。表 2 に示す試験では、本発明の用具をフランス特許第 A-2612785 号に記載されているのと同じ用具と比較した。

【0063】この表に示す分析結果は、すべての場合、放出される 17- β -エストラジオールの量が、フランス特許第 A 2612785 号の C P 4 の用具より高いことを示している。この試験結果は、実施例 4 の製品と C P 4 を比較する図 1 によって完全に示されている。収率については、C P 4 の用具と比較して、実施例 2 の方が高く 7 倍であり、実施例 3 の方が高く 13 倍であり、実施例 6 の方が高く 7 倍であり、実施例 7 の方が高く 10 倍であり、実施例 4 の方が高く 6 倍である。

【0064】どのような可塑剤/促進剤のペアを用いても、すなわち実施例 2 と 6 の製品に対してオレイルアルコール/クロタミトン、実施例 3 と 7 の製品にオレイルアルコール/SURFADONE LP300、または実施例 4 の製品に対して LABRAFIL 1944 Cs/クロタミトンを用いた場合、結局すべての場合に収率は C P 4 の場合より常に高

かった (6~13 倍のオーダーである)。

【0065】放出された量は、対応する E V A マトリックスの場合と比べて、ほとんど常に約 2.5 倍であった。表 3 に示す試験では、2 種のホルモン：17- β -エストラジオールと N E T A を含有する本発明のマトリックスシステムを製品 ESTRAGEST と比較した。表 3 の試験結果は、すべての場合に、(i) 24 時間で放出される 17- β -エストラジオールの量は ESTRAGEST の製品の場合より高く約 2~3 倍であり、かつ (ii) 24 時間で放出される N E T A の量は比較製品の ESTRAGEST の場合と同じかまたは高かったことを示している。

【0066】また 17- β -エストラジオールと N E T A の両者の収率は、ESTRAGEST システムの場合より常にはるかに高かった。より具体的に述べると、ESTRAGEST と比較した場合 17- β -エストラジオールについての収率のデータはそれぞれ下記のとおりであることが観察された。実施例 10 の方が高く 90 倍であり、実施例 11 の方が高く 72 倍であり、実施例 12 の方が高く 47 倍であった。

【0067】N E T A についてはそれぞれ以下のとおりであった。実施例 10 の方が高く 2.5 倍であり、実施例 11 の方が高く 20 倍であり、実施例 12 の方が高く 19 倍であった。これらの非常に顕著な差は、本発明の経皮システムが、現在市販されている唯一の混合経皮システムに比べて有利である証拠を提供している。

【0068】これらの差は図 2 と 3 によって確証されている。なおこれらの図は、時間に対する 17- β -エストラジオールの収率 (%) (曲線 11) および時間に対する N E T A の収率 (%) (曲線 12) を示す。また、この場合、可塑剤 (この場合 PROCETYL 10) とともにどの促進剤が用いられても、クロタミトンまたは N-アルキル-2-ピロリドン (SURFADONE LP300 もしくは SURFADONE LP100) によって得られた結果は常に顕著であることが観察された。

【0069】ブタの耳の皮膚で行った試験 (表 IV と V) で、本発明の用具を製品 ESTRAGEST と比較した。17- β -エストラジオールの放出量と収率に関する表 IV は、上記のブタの耳の皮膚のモデルの場合、48 時間に放出される 17- β -エストラジオールの量とその収率は、本発明の実施例 5 の製品の方が ESTRAGEST の用具よりはるかに高いことを示している。放出された量は、ESTRAGEST の製品の場合の 3 倍であった。

【0070】図 4 は実施例 5 の製品および前記 ESTRAGEST の時間に対する 17- β -エストラジオールの収率 (%) を示すが上記の結果を実証している。表 4 の試験結果は、ESTRAGEST の用具と比較すると実施例 5 の収率は 57 倍もの高い値であることを示している。したがって、この新しいブタの耳の皮膚のモデルの同様に高い値

は、マウスの腹皮での生体外皮膚浸透試験ですでに得た結果を裏付けている。

【0071】得られたこれら試験結果はさらに、可塑剤がベグリコールオレエート (LABRAFIL 1944 Cs) であり、かつ促進剤が SURFADONE LP300 である可塑剤/促進剤のペアを、S I S とともに用いる利点を示している。表 5 では、ブタの耳の皮膚で、両方のホルモンすなわち 17- β -エストラジオールと N E T A を含有する本発明の用具 (実施例 8、9 および 13 の製品) と製品 ESTRAGEST を比較する。

【0072】本発明の経皮マトリックスシステムはこの皮膚モデルの場合、17- β -エストラジオールの収率が ESTRAGEST 用具の場合よりはるかに高いことが見出された。図 5 は 48 時間で放出される 17- β -エストラジオールの量について同じ現象を示している。

【0073】表 V は特に、製品 ESTRAGEST と比較したところ、収率がそれぞれ、実施例 9 の製品の場合 138 倍であり、実施例 8 の製品の場合 72 倍であり、および実施例 13 の製品の場合 107 倍であることを示している。また N E T A の場合この皮膚のモデルでは、ESTRAGEST 用具の場合よりはるかに高い収率が観察された。

【0074】N E T A は皮膚バリアを通過することがより困難であることが知られているように、N E T A の場合この現象は 17- β -エストラジオールの場合より際立っていないくても、上記のことは時間に対する収率 (%) を示す図 6 が完全に示している。表 V の試験結果は、ESTRAGEST 用具と比べたところ、収率は、実施例 8 の製品の場合 21 倍であり、実施例 9 の製品の場合 35 倍であり、および実施例 13 の製品の場合 25 倍であったことを示している。

【0075】可塑剤/促進剤のペアにおいて、可塑剤が LAUROGLYCOL であり、促進剤がクロタミトン (実施例 9) または N-アルキル-2-ピロリドン (実施例 8 では SURFADONE LP300 であり、実施例 13 では SURFADONE LP100 である) である場合、これらを S I S 材料と組み合わせるとやはり注目すべき結果が得られる。結局上記のすべての試験結果は、エストロゲンとプロゲステゲンを含有する唯一の市販製品および従来技術に記載されている他の粘着性マトリックス用具と比較した生体内試験によって、本発明の経皮マトリックスシステムの各種皮膚モデルでの否定できない利点を示している。

【0076】特にこれらの試験結果は、S I S 共重合体を本発明の可塑剤/促進剤のペアと組み合わせると、特定の場合に予想外に高い収率を得ることができることを示している。

【0077】
【表 1】

19

20

	実施例1 NETA	CP1 NETA	実施例2 Es	CP2 Es	実施例3 Es	CP3 Es
Q_0	231	488	94.5	157	91	169.6
Q_{24}	12.7 ± 3	10 ± 1.5	16.4 ± 1.8	15.8 ± 5	29 ± 3.2	13.4 ± 2
R	5.5	2.05	17.3	10	32	7.9

Q_0 : 17- β -エストラジオールまたはNETAの初期量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で示す)

Q_{24} : 24時間で放出される17- β -エストラジオールまたはNETAの量
($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で示す)

R : %で示す収率 ($R=100 \cdot Q_{24}/Q_0$)

[0078]

[表2]

	実施例2	実施例3	実施例4	実施例6	実施例7	CP4
Q_0	94.5	91	181.7	159	162.3	463.6
Q_{24}	16.4 ± 1.8	29 ± 3.2	26.1 ± 1.5	27 ± 1.3	42.2 ± 3.7	11.22 ± 1
R	17.3	32	14.4	17	26	2.42

Q_0 : 17- β -エストラジオールまたはNETAの初期量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で示す)

Q_{24} : 24時間で放出される17- β -エストラジオールの量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で示す)

R : %で示す収率 (すなわち $100 \cdot Q_{24}/Q_0$)

[0079]

[表3]

		実施例10	実施例11	実施例12	ESTRAGEST®
Es	Q_0	51	60.5	60.5	1565
	Q_{24}	8.95 ± 0.9	8.74 ± 0.16	5.76 ± 0.6	3.13 ± 0.21
	R	17.56	14.4	9.52	0.2
NETA	Q_0	207.1	242	235.4	4820
	Q_{24}	9.05 ± 1.4	10.11 ± 0.6	7.65 ± 0.4	8.2 ± 1
	R	4.37	4.18	3.25	0.17

Es : 17- β -エストラジオール

NETA : ノルエチステロンアセテート

Q_0 : EsまたはNETAの初期量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で示す)

Q_{24} : 24時間で放出されるEsまたはNETAの量 ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$ で示す)

R : %で示す収率 (すなわち $100 \cdot Q_{24}/Q_0$)

[0080]

[表4]

	実施例 5	ESTRAGEST [®]
Q ₀	87.1	1584
Q ₂₄	30.5 ± 7	9.66 ± 0.9
R	35	0.61

Q₀ : 17-β-エストラジオールの初期量 (mg/cm²で示す)

Q₂₄ : 24時間で放出される17-β-エストラジオールの量 (mg/cm²で示す)

R : %で示す収率 (すなわち 100 · Q₂₄/Q₀)

[0 0 8 1]

【表 5】

		実施例 8	実施例 9	実施例 13	ESTRAGEST [®]
Es	Q ₀	48.6	33.4	47.3	1584
	Q ₂₄	21.4 ± 2	27.8 ± 3	12 ± 2	9.66 ± 0.9
	R	44	84	65	0.61
NETA	Q ₀	145.3	99.4	190	4740
	Q ₂₄	27.6 ± 7	31.7 ± 8	41.8	42.6 ± 7
	R	19	31.9	22	0.9

Q₀ : EsまたはNETAの初期量 (μg/cm²で示す)

Q₂₄ : 24時間で放出されるEsまたはNETAの量 (μg/cm²で示す)

R : %で示す収率 (すなわち 100 · Q₂₄/Q₀)

【図面の簡単な説明】

【図 1】本発明の実施例 4 の製品および比較製品 CP 4 によって得られた 17-β-エストラジオールの放出量に関する曲線 4 と A を比較するグラフ (Q/t システム) である。なお図 1 と 5 では、時間 (t) (hr で示す) の関数として 17-β-エストラジオールの放出量 (Q) (μg/cm² で示す) を示す。

【図 2】本発明の実施例 10、11 および 12 の製品ならびに CIBA-GEIGY 社が市販し商品名 ESTRAGEST で知られている公知の経皮製品によってそれぞれ得られた 17-β-エストラジオール放出の収率に関する曲線 10、11、12 および E2 を比較するグラフ (R/t システム) である。なお図 2 ~ 4 および 6 では、時間 (t) (hr で示す) の関数として 17-β-エストラジオールまたは NETA (ノルエチステロンアセテート) の収率 (R) (%) で示す) を示す。

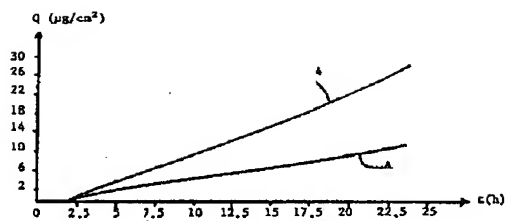
【図 3】本発明の実施例 10、11 および 12 の製品および前記 ESTRAGEST でそれぞれ得た NETA 放出の収率に関する曲線 10、11、12 および E3 を比較するグラフ (R/t システム) である。

30 【図 4】本発明の実施例 5 の製品および製品 ESTRAGEST によってそれぞれ得た 17-β-エストラジオールの放出の収率に関する曲線 5 と E4 を比較するグラフ (R/t システム) である。

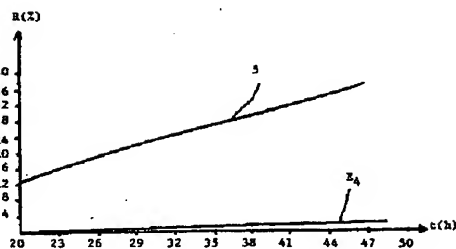
【図 5】本発明の実施例 8 と 9 の製品および前記 ESTRAGEST でそれぞれ得た 17-β-エストラジオールの放出量に関する曲線 8、9 および E5 を比較するグラフ (Q/t システム) である。

40 【図 6】本発明の実施例 8 と 9 の製品および前記 ESTRAGEST でそれぞれ得た NETA 放出の収率に関する曲線 8、9 および E6 を比較するグラフ (R/t システム) である。

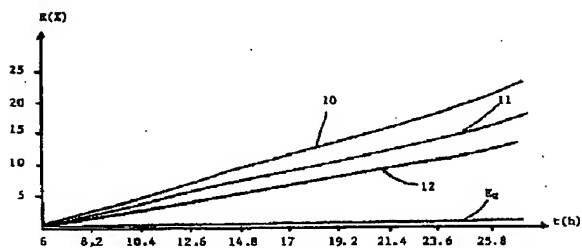
【 図 1 】



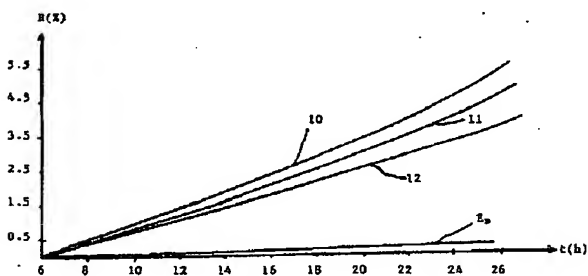
【 図 4 】



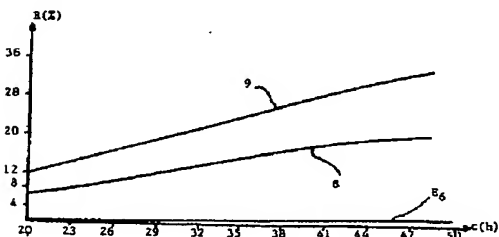
【 図 2 】



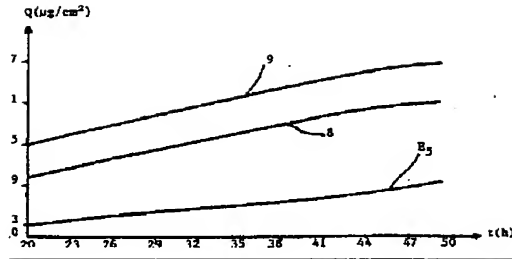
【 図 3 】



【 図 6 】



【図 5】



フロントページの続き

(51) Int. Cl. °

識別記号 庁内整理番号

F I

技術表示箇所

31/57

47/16

47/22

47/32

47/34

E

E

G

E

N

(72) 発明者 ローラン リオルズウ

フランス、31200 トゥールーズ、シ
ュマン デュニコル、23、パティマン
セー、レジダンス デウ ラ トゥルミエ
ール

(72) 発明者 ダニエル デウイックメイヤー

フランス、21000 ディジョン、リュ
デ トロワ フォルジュロン、38